

University of Groningen

Macrocycles as Enzyme Models

van Keulen, B

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

1984

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van Keulen, B. (1984). *Macrocycles as Enzyme Models: Structure and reactions of Macrocyclic Thio-1,4-dihydropyridines*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

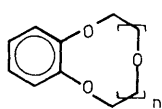
Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

S A M E N V A T T I N G

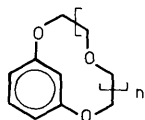
Het in dit proefschrift beschreven onderzoek was oorspronkelijk gericht op de volgende doeleinden:

- i. Het vinden van een bredere toepassing van caesium zouten in de synthese van macrocyclische polyethers.
- ii. Het ontwikkelen van een synthese voor een gefunctionaliseerde polyether gebaseerd op resorcinol, die in staat is om als model te dienen voor enzym systemen die transacyleringen catalyseren (bv. papaïne).

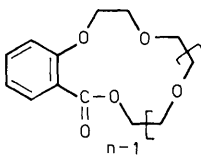
Het gebruik van caesium carbonaat als base in de cyclisatie van fenolische verbindingen met geactiveerde polyethers bleek erg succesvol. Op vrij eenvoudige wijze konden de macrocyclische polyethers 45, 48, 51 en 54 gesynthetiseerd worden. Caesium carbonaat wordt momenteel ook gebruikt bij de



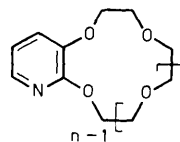
45 a) $n=3$
b) $n=4$
c) $n=5$



48 a) $n=3$
b) $n=4$
c) $n=5$



51 a) $n=3$
b) $n=4$
c) $n=5$

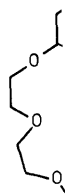


54 a) $n=3$
b) $n=4$
c) $n=5$

vorming van C-S en C-N bindingen, in macrolide synthese en bij de inversie van chirale alcoholen. Bovendien bleek dat op elk gebied waar caesium zouten werden toegepast, deze veel efficiënter werkten dan de andere alkali zouten (Li, Na, K, Rb).

Via de caesium zouten konden ook de gefunctionaliseerde polyethers gebaseerd op resorcinol (bv. 40a) gesynthetiseerd worden. Toepassing van verbinding 40a in de transacylering van geactiveerde amino ester zouten bleek niet mogelijk vanwege de instabiliteit van de verbinding in de gebruikelijke gebufferde reactie media.

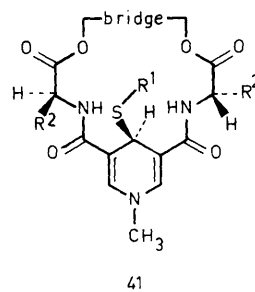
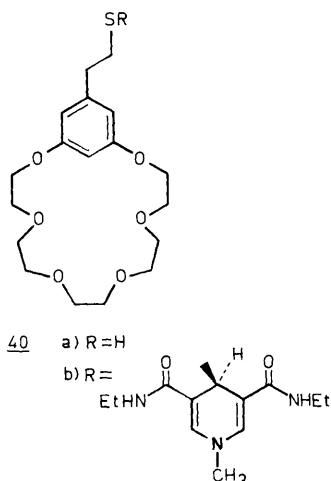
De stabiliteit kon worden verbeterd door de invoering van een dihydro-pyridine substituent op zwavel. Met modelverbinding 40b werden onder pseudo-eerste-orde condities de snelheden van de transacyleringen van amino p-nitro-fenyl ester zouten gemeten. Het bleek dat de reactiesnelheden met model 40b een zeer geringe toename vertoonden ten opzichte van de reactiesnelheden gemeten met de open keten analoog van 40b. Op grond van extractie experimenten



40

van ammonium zoute analoge polyethers snelheidsverschil klaring is dat het cyclische ten opzichte van zouten verloren ga rings teweeg te b plaatsvinden via complex.

De tweede typ p-nitrofenyl ester onderzocht waren verbindingen is e tioselectieve tra de gemeten reacti sterische interac groter werden, na > valine. (2) Er De twee stereois reactiesnelheden grote afhankelijk (bv. CHCl_3) als



van ammonium zouten uit een water fase in een organische fase met behulp van analoge polyethers (bv. 48b) en de open keten analoga werd wel een redelijk snelheidsverschil in de orde van een factor 30 verwacht. Een mogelijke verklaring is dat het energieverval in binding in de grondtoestand van de cyclische ten opzichte van de niet-cyclische complexen van de amino ester zouten verloren gaat in de energie die nodig is om de conformatieveranderingen teweeg te brengen die nodig zijn om de transacyleringen te laten plaatsvinden via de zeer gestructureerde overgangstoestand van het cyclische complex.

De tweede type modelverbindingen waarmee de transacylering van amino p-nitrofenyl ester zouten en N-beschermde amino p-nitrofenyl esters werd onderzocht waren de thiogesubstitueerde 1,4-dihydropyridinen 41. In deze verbindingen is een chirale eenheid ingebouwd waardoor het mogelijk is enantioselectieve transacyleringen uit te voeren. De belangrijkste resultaten uit de gemeten reactiesnelheden van de transacyleringen zijn: (1) naarmate de sterische interactie van de amino esters met de thio-1,4-dihydropyridinen groter werden, namen de reactiesnelheden af: alanine > phenylalanine > leucine > valine. (2) Er werd geen enantioselectieve transacylering waargenomen. De twee stereoisomeren van een bepaalde amino ester vertoonden gelijke reactiesnelheden in de transacylering. (3) De reactiesnelheden vertoonden een grote afhankelijkheid van het oplosmiddel. Wanneer apolaire oplosmiddelen (bv. CHCl₃) als reactiemedia werden gebruikt, resulteerde dit in een dras-

tische afname van de reactiesnelheden ten opzichte van de reactiesnelheden gemeten in polaire media met een factor van ongeveer 10^5 . (4) De reactiesnelheden bleken afhankelijk van de aard van de substituent R^1 op zwavel in 41.

De afhankelijkheid van de reactiesnelheden van het oplosmiddel en van de substituent op zwavel gaf aanleiding tot een gedetailleerd spectroscopisch onderzoek aan thio-1,4-dihydropyridinen. Uit dit onderzoek bleek dat de thio-1,4-dihydropyridinen in polaire media voorkomen als intieme ion paren. Verder bleek dat het chemisch en spectroscopisch gedrag van thio-1,4-dihydropyridinen grote analogie vertoonde met het enzym 3-fosfoglyceralde dehydrogenase. Deze informatie kan bijdragen in het begrijpen van de chemie van 3-fosfoglyceraldehyde dehydrogenase.

1014
1984